Aus der II. medizin. Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.

Zur Chemotherapie der Pneumokokkenmeningitis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

Von

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Irmgard Valentin
aus Berlin

Tag der Promotion: 4. Oktober 1918

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 29.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Referent: Prof. Dr. Kraus

Die Versuche, auf biologischem Wege Heilmittel gegen bakterielle Infektionen darzustellen, dürften vorläufig einen gewissen Abschluß gefunden haben. Um so mehr hat sich im letzten Jahrzehnt im Anschluß an Ehrlichs Forschungen jetzt das Interesse der Chemotherapie der parasitären Infektionen zugewandt.

Stellten die Arsenpräparate die Bekämpfung der Protozoeninfektion auf chemotherapeutischem Wege dar, so gebührt Morgenroth das Verdienst, das erste chemotherapeutische Verfahren zur Bekämpfung bakterieller Infektionen angegeben zu haben.

Den Ausgangspunkt der Bestrebungen, Bakterieninfektionen chemotherapeutisch zu beeinflussen, lieferten die experimentellen Untersuchungen Morgenroths und seiner Anhänger über die Wirkung verschiedener Chinaalkaloide auf trypanosomeninfizierte Mäuse. Und zwar fanden sie, daß innerhalb der homologen Reihe des Hydrochinins mit dem Aethylhydrocuprein (Optochin) das Wirkungsmaximum gegenüber den Trypanosomen erreicht wurde. Veranlaßt durch gewisse gemeinsame biologische Eigenschaften der Trypanosomen und Pneumokokken, untersuchten nun Morgenroth und Levy das Optochin hinsichtlich seiner Wirkungsweise auf Pneumokokken. Zunächst prüften sie die Wirksamkeit des Optochins auf den Ablauf der Pneumokokkensepsis der Mäuse. Diese Erkrankung führt ausnahmslos zum Tode. Von den Tieren, die mit einer wässerigen Lösung salzsauren Aethylhydrocupreins behandelt wurden, blieben 25—50% am Leben, während sämtliche Konrtolltiere starben. Noch günstiger gestalteten sich die Heilresultate, als statt

der wässerigen Lösung des salzsauren Salzes ölige Lösungen der Optochinbase verwandt wurden. Hier gelang es schließlich, 90—100% der Tiere zu retten.

Was nun die Wirkungsweise des Optochins im Tierversuch betrifft, so haben zuerst Neufeld und Schiemann, später Morgenroth und Kaufmann, nachgewiesen, daß die Pneumokokken unter Auftreten von Degenerationserscheinungen ohne Beteiligung der Phagozyten zugrunde gehen.

Nach Lippmann vermag allerdings das Optochin im leukozytenfreien Tiere im Peritoneum der infizierten Tiere keine Wirksamkeit mehr zu entfalten.

Diese aus dem Tierversuch gewonnene Feststellung steht in voller Uebereinstimmung mit dem Ergebnis des später angestellten Reagensglasversuches. Es ist das Verdienst Wrights, als erster nachgewiesen zu haben, daß das Optochin auch im Reagensglas eine hohe spezifische Desinfektionskraft gegenüber den Pneumokokken entfaltet, daß es demnach direkt bakterientötend wirkt und in seiner Wirkung durch Serum in keiner Weise beeinträchtigt wird, sodaß die spezifische Desinfektionswirkung im Blut und Gewebe in gleicher Weise wie im Reagensglas stattfinden kann.

Die einfachsten Verhältnisse, um die spezifisch desinfizierende Wirkung des Optochins auszunutzen, bot das durch Pneumokokken hervorgerufene Geschwür der Hornhaut, das Ulcus serpens. So sprachen denn auch die Versuche, die Ginsberg und Kaufmann in Morgenroths Laboratorium an der mit Pneumokokken infizierten Kaninchenhornhaut unternahmen, eindeutig dafür, daß es unschwer gelingt, Pneumokokken, die sich innerhalb des Kornealgewebes befinden, durch Optochin abzutöten. Die sehr zahlreichen Versuche, die zur Behandlung des Ulcus serpens mit Optochin angestellt wurden, entsprachen denn auch den durch die experimentellen Ergebnisse begründeten Erwartungen, sodaß für diese Erkrankung die Aufgabe gelöst

erscheint, ein möglichst spezifisch wirkendes Agens anstelle der allgemein gültigen, besonders am Auge wegen der schädigenden Nebenwirkungen nicht zu verwendenden Desinfektionsmittel zu setzen.

Wir brauchen hier zur Frage der Wirkung des innerlich gegebenen Optochins keine Stellung zu nehmen, da die folgenden Ausführungen zeigen, daß wir in der Lage sind, auch bei der Meningitis die rein desinfektorische Kraft des Optochins wirken zu lassen. Gelingt es doch auch hier, das Desinfiziens mit dem Krankheitserreger in ausreichender Konzentration in Kontakt zu bringen.

Nachdem wir durch Biers Rückenmarkanaesthesie gelernt haben, daß wir meistens ohne schädigende Nebenwirkungen eine Anzahl Anaesthetika in gewählter Konzentration in den Spinalkanal einführen können, lag es nahe, den Versuch einer lokalen Desinfektion auch bei eitrigen Erkrankungen der Hirnhäute zu unternehmen, um so mehr, als wir aus der Behandlung der Schlafkrankheit gelernt haben, daß das Filter des Plexus chorioideus dem Eindringen gewisser Medikamente von der Blutbahn in den Spinalkanal Hemmung und Widerstand entgegensetzt, sodaß eine Einwirkung auf im Spinalkanal lokalisierte Krankheitskeime von der Blutbahn aus unmöglich wird.

Diese grundlegende Wendung in der Therapie der Meningitis war schon durch die Anwendung des intralumbal injizierten Meningokokkenserums bei epidemischer Genickstarre vollzogen (Jochmann). Die recht großen Mengen injizierten Pferdeserums wurden anstandslos und ohne lokale Nebenwirkungen vertragen.

Es wurde nun im Anschluß an die angestellten Versuche über die Einwirkung des Optochins auf Pneumokokken auch die Wirkungsweise des Optochins auf andere Bakterienarten, die Meningokokken, die Gonokokken und die Streptokokken im Reagensglasversuch erprobt, und alsbald auf Grund des hohen Desinfektionstiters in vitro ihre Anwendung

als lokale Desinfektionsmittel bei Erkrankungen eitriger Meningitis in die Wege geleitet.

Nach Versuchen, die von Gutfeld und Löser ausgeführt wurden, zeigte es sich, daß Meningokokken innerhalb 24 Stunden durch Optochinlösungen von 1:10 000 abgetötet werden. Es handelt sich hier um Konzentrationen, die etwa um das 50—200 fache höher sind, als diejenigen, die unter gleichen Verhältnissen zur Abtötung von Pneumokokken nötig sind. Entsprechende Befunde hat Nachmann erhoben: Pneumokokken und Streptokokkus mucosus werden durch hohe Verdünnungen des Optochins, 1:200 000 bis 1:500 000, bereits im Wachstum gehemmt, während zur Entwicklungsbehinderung der Streptokokken, Meningokokken, Gonokokken, Konzentrationen von 1:10 000 bis 1:50 000 nötig sind.

Auf diese experimentellen Tatsachen gestützt, unternahmen es dann einige Autoren, eine Anzahl von Erkrankungen eitriger Pneumo- und Meningokokken-Meningitis durch intralumbal injizierte Optochinlösungen zu behandeln. Die Zahl der bisher so behandelten Fälle von Pneumokokkenmeningitis ist klein, doch sind auch bereits einige weitere Fälle von Meningokokkenmeningitis in der Literatur beschrieben.

Der erste Versuch in dieser Richtung stammt von Wolff und Lehmann. Es handelt sich hier um ein Kind von 8 Monaten, das unter den Anzeichen einer Pneumonie mit Nackensteifigkeit und Opisthotonus erkrankte. Die Lumbalpunktion ergab eine durch Pneumokokken hervorgerufene Meningitis. Das Kind wurde zuerst mit intralumbalen Injektionen von Pneumokokkenserum behandelt, und zwar erhielt es in den ersten 4 Tagen nach seiner Aufnahme 40 ccm Serum intralumbal, 20 ccm Serum intramuskulär. Doch zeigte es trotz dieser energischen Behandlung keine Zeichen von Besserung, sodaß die Serumtherapie ausgesetzt und zum Optochin gegriffen wurde. Das Kind bekam neben 11 sub-

kutanen Optochininjektionen 2 mal 0,03 Optochin hydrochloric. intralumbal und einmal 0,07 intraventrikulär eingespritzt. Der Zustand des Kindes besserte sich merklich, das Fieber sank, das Lumbalpunktat, das anfangs trübe und eitrig gewesen war, wurde wasserklar und enthielt weder vermehrte Zellen noch Bakterien. Das Kind war geheilt, erlag aber später einer Grippeinfektion, die auf der Kinderstation ausbrach.

Ueber ähnliche gute Erfolge berichten Loewe und Meyer, die in 2 Fällen von Pneumokokkenmeningitis zweimal 0,05 Optochin hydrochloric. intraspinal injizierten. Beide Fälle wurden geheilt, doch empfiehlt Meyer die intraspinale Injektion durch subkutane Gaben von Optochin zu unterstützen, wobei er gute Erfolge erzielt hat.

Ueber erfolgreiche Behandlung der Meningitis epidemica mit intraspinalen Optochininjektionen berichtet Friedemann, und auch Landsberger hat bei einer bösartigen Form der Meningokokkenmeningitis das Optochin intralumbal als Heilmittel verwandt.

Friedemann beschreibt 8 Fälle von Meningitis epidemica, die alle nach mehrfachen intraspinalen Injektionen von Optochin in Heilung übergingen, und zwar betont er, daß es sich in 6 Fällen um recht schwere Formen der Meningitis gehandelt habe. Günstig beeinflußt erschienen ihm außer den Kardinalsymptomen, dem Kopfschmerz und der Nackensteifigkeit, auch die motorische Unruhe der Kranken, da die Patienten nach den Injektionen sich wohler fühlten und ruhiger wurden.

Hierher gehören auch vielleicht die von Deycke beschriebenen beiden Fälle einer unbekannten Art von Wechselfieber, mit einem dem Erythema nodosum ähnlichen Exanthen und meningealen Erscheinungen. Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen, des Fiebers Herr zu werden, griff Verfasser in einem Fall zum Optochin, und sofort zeigte es sich, daß das Mittel günstig auf den Krankheitsverlauf

einwirkte. Der erste Fall war zum Exitus gekommen, und die Sektion ergab entzündlich gelblich dicke Einlagerungen von mehr sulzigfibrinöser als eitriger Beschaffenheit an der Gehirnbasis, doch kannten Bakterien weder mikroskopisch aus dem Exsudat noch auf Aussaaten auf verschiedenem Nährboden nachgewiesen werden.

Bittorf weist darauf hin, daß es sich hier wohl um eine durch Meningokokken hervorgerufene Erkrankung handle, und beschreibt einen weiteren sehr ähnlichen Fall, der sich als Meningokokkenmeningitis erwiesen habe.

Landsberger beobachtete bei 19 Fällen, bei denen eine kombinierte Therapie von 20 ccm Meningokokkenserum und 10 ccm einer 1—0,5% Optochinlösung angewandt wurde, 6 Fälle, die in Heilung übergingen, doch sind von den 19 Fällen 3 abzurechnen, die in bereits paralytischem Zustand eingeliefert wurden. Bei 5 Fällen konnte die obenangegebne Therapie bis zur Sterilisierung der Lumbalflüssigkeit fortgesetzt werden, sodaß eine akute Abheilung der Entzündungserscheinungen auftrat. Es zeigte sich, daß nach den ersten Injektionen das Lumbalpunktat klarer wurde, doch zeigten sich noch Wachstumsmöglichkeiten der Meningokokken, ebenso bei einem allerdings zum Exitus gekommenen Fall von Pneumokokkenmeningitis. Sterilität des Punktats wurde nach 2—7 Injektionen erreicht.

Bemerkenswert ist noch aus den Veröffentlichungen von Landsberger, daß in 6 Fällen im Verlauf der Behandlung Blasenlähmungen auftreten, die ein Aussetzen der intraspinalen Injektion bedingten. Doch gingen diese Blasenlähmungen, soweit die Patienten der Meningitis nicht erlagen, zurück, in einem Falle erst nach 6 Wochen.

Was die Ursache dieser Lähmungen betrifft, so nimmt Landsberger an, daß es sich um Schädigungen durch das Präparat handelt, die durch zu langes Konservieren entstanden sind. Doch ist auch der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß die kombinierte Anwendung von Meningo-

kokkenserum und Optochin den Anlaß zu den auftretenden Blasenlähmungen gegeben hat. Jedenfalls hat Friedemann keine derartigen Störungen bei den von ihm behandelten Fällen beobachtet. Es kamen hier meist 4—2‰ Lösungen zur Anwendung, und zwar legt Friedemann der Dosierung folgende Berechnung zugrunde: Er nimmt einen vermehrten Liquorgehalt von 100 ccm an, und injiziert nach Entleerung von 20 ccm Liquor eine gleiche Menge von Optochin hydrochloric. 1:500, sodaß er eine Konzentration von 1:2500 annehmen konnte, eine Konzentrierung, die die entwicklungshemmende um das 4—8 fache übersteigt.

Auch Wolff und Lehmann haben 10 ccm einer 1/3% Lösung reaktionslos injiziert, ebenso wie Leschke angibt, bei einem allerdings zum Exitus gekommenen Fall von Pneumokokkenmeningitis 20—40 ccm einer 1/2—1/3% Lösung ohne schädigende Nebenwirkungen verabfolgt zu haben. Auch in den von uns beobachteten Fällen sind Lösungen von 1/3% reaktionslos vertragen worden.

Es handelt sich hier um zwei getrennt beobachtete Fälle, von denen der eine in die Nervenklinik einer epidemischen Meningitis wegen eingeliefert wurde; der zweite in der zweiten medizinischen Klinik der Charité wegen einer Pneumokokkenmeningitis zur Behandlung kam. Es folgen hier die ausführlichen Krankengeschichten.

Fall 1. Soldat X., 29 Jahre. Patient stammt aus gesunder Familie, ist hereditär nicht belastet, Nervenkrankheiten und Tuberkulose sind in der Familie nicht beobachtet worden. Patient selbst ist bis auf Kinderkrankheiten und eine mit 20 und 21 Jahren überstandene und vollständig ausgeheilte Nierenentzündung stets gesund gewesen. Seit dem Jahre 1913 leidet er nach einem Aufenthalt in den Tropen an öfters wiederkehrenden Malariaanfällen. In den Jahren 1908 bis 1913 hat sich Patient 4mal gonorrhoisch infiziert, ist aber stets gleich behandelt und geheilt worden. Im Sommer 1916 suchte Patient wegen Persistenz von Tripperfäden auf Anraten einiger Kameraden

einen Spezialisten auf, von einer erneuten Infektion will er nichts wissen, auch sind Gonokokken damals nicht nachgewiesen worden. Nach einmaligem für die Untersuchungszwecke nötigen Bougieren durch den Arzt erkrankte Patient am folgenden Tage unter den Anzeichen einer allgemeinen Sepsis. Patient klagte über Uebelkeit, Kopfschmerzen und Schwere in den Gliedern, er hatte wiederholte Schüttelfröste mit hoch ansteigenden Temperaturen. Nach 1 bis 2 Tagen lokalisierten sich die Schmerzen in der Perinealgegend, die äußerst empfindlich war. Es wurde ein Prostataabszeß, der sich nach der Harnröhre zu entleerte, festgestellt, gleichzeitig trat eine metastatische Lymphangitis am rechten Vorderarm auf. Eine bakteriologische Untersuchung ist damals nicht vorgenommen worden. Patient war nach ca. 14 Tagen entfiebert und wurde darauf zur Nachbehandlung in die Charité aufgenommen. Die lokalen Erscheinungen bildeten sich zurück, Patient erholte sich, und da eine lokale Behandlung dann nicht mehr erforderlich war, sollte er Anfang des Jahres 1917 entlassen werden. Während dieser ganzen Zeit sind regelmäßige Temperaturmessungen vorgenommen worden, ein Ansteigen über die Norm, das auf etwaige Residuen der septischen Erkrankung hinweisen konnte, ist nicht beobachtet worden.

Am 23. XII. 16 erkrankte Patient von neuem mit leichten Stichen rechts vorn auf der Brust, die sich beim Atmen verstärkten. Am folgenden Tage waren die Beschwerden aber wieder behoben, und Patient fühlte sich wohl. Am 26. XII. 16 klagte Patient erneut über Schmerzen und Stiche vorn rechts auf der Brust und im Rücken, über starke Gliederschmerzen und allgemeines Unwohlsein. Die genaueste Untersuchung der Lungen ergab keinen pathologischen Befund, Fieber bestand nicht, Patient bekam 1 g Aspirin, die Schmerzen waren nach 1 bis 2 Stunden Bettruhe und dem Auflegen eines Thermophors behoben. Am 27. XII. bestand noch ein leichtes Gefühl des Unwohlseins, doch waren die Schmerzen im Rücken und in den Gliedern gebessert, sodaß Patient seinen Urlaub am 28. XII. antreten konnte, doch kehrte er bereits am Nachmittag mit sehr heftigen Kopfschmerzen, Unwohlsein und Gliederschmerzen vom Urlaub zurück. Tempe-

ratur 38°; Patient bekam, da er angab, bei Malariaanfällen ein gleiches Unwohlsein öfters zu haben, 0,5 g Chinin.

Am 29. XII. war die Temperatur 37°, Kopfschmerzen bestanden noch, doch hatten sie an Intensität abgenommen, Patient klagte nach wie vor über Schmerzen in allen Gliedern und allgemeines Unwohlsein.

Der am selben Tage erhobene Befund ergab folgendes:

Mittelgroßer Mann in gutem Ernährungszustande. Muskeln gut entwickelt. Mäßiges Fettpolster. Drüsen nicht palpabel, kein Oedem, kein Exanthem. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet.

Hals: Nicht gerötet, Tonsillen nicht geschwollen, kein Belag.

Thorax: Breit, kräftig gebaut, Atmung symmetrisch, Zwischenrippräume werden bei der Atmung nicht eingezogen. Clavikulargruben nicht eingesunken.

Lungen: Grenzen: In der Parasternallinie oberer Rand der 5. Rippe, in der Mamillarlinie oberer Rand der 6. Rippe, in der Axillarlinie oberer Rand der 8. Rippe. Hinten beiderseits 10. Brustwirbeldorn. Respiratorische Verschieblichkeit auf beiden Seiten gut. Perkutorisch überall voller Lungenschall, keine Dämpfung nachweisbar, auskultatorisch überall vesikuläres Atmen. Kein Husten, kein Auswurf.

Herz: Nach rechts reicht die Dämpfung bis zum rechten Sternalrand, nach links bis zur Medioclavikularlinie, nicht verbreitert. Spitzenstoß im 5. Interkostalraum in der Medioclavikularlinie palpabel, Töne über allen Ostien rein, 2. Töne nicht klappend.

Puls: Regelmäßig, mäßig gespannt, 50 Schläge pro Minute.

Blutdruck 115/107.

Der Leib ist etwas kahnförmig eingezogen.

Leber, Milz: Nicht vergrößert.

Nieren: Nicht palpabel.

Urin ohne Eiweiß und Zucker.

Patient liegt im Bett mit stark an den Leib gezogenen Beinen, das Ausstrecken der Beine ist mit lebhaften Schmerzen verbunden. Beim Hochheben der gestreckten Beine gibt Patient schon bei ca. 10° starke Schmerzhaftigkeit im Becken an. Aufsitzen im Bett ebenfalls

nur mit angezogenen Beinen möglich. Nackensteifigkeit besteht nur in geringem Maße beim Beugen des Kopfes nach vorn. Bewegungen nach den Seiten sind frei, kein Nystagmus, keine Lähmung der Gesichtsmuskeln vorhanden. Augenhintergrund (Prof. Brückner) ohne Befund.

Sensibilitätsstörungen sind nirgends vorhanden. Die grobe Kraft der oberen und unteren Extremitäten ist gut erhalten, keinerlei Lähmungen oder Paresen.

Sehnenreflexe der oberen Extremitäten sind gut erhalten, ebenso Gaumenreflex, Corneal- und Conjunktivalreflexe. Die Pupillen sind gleich weit, reagieren auf Licht und Akkomodation.

Die Bauchdeckenreflexe fehlen, ebenso sind die Patellarreflexe beiderseits aufgehoben.

Achillessehnenreflex beiderseits sehr schwach auslösbar, Babinski besteht nicht.

Kernig, Lasègue: Stark positiv.

Patient ist dabei bei klarem Bewußtsein, kann die Gliederschmerzen nicht näher lokalisieren, klagt über anhaltende Kopfschmerzen und sehr schlechtes Allgemeinbefinden.

Die Lumbalpunktion ergibt: Es fließen unter etwas verstärktem Druck ca. 30 ccm Liquor ab, das Lumbalpunktat ist trübe, der Eiweißgehalt stark vermehrt. Im Ausstrich finden sich sehr zahlreiche Leukozyten und Detritus, Bakterien sind trotz genauester Durchsicht verschiedener Präparate nicht nachzuweisen. Im Kubikmillimeter sind 520 Zellen vorhanden. Eine genau Beschreibung der Ausstriche folgt im Zusammenhang. Es wird von dem Lumbalpunktat eine Kultur auf Haemoglobinaggar und Serumbouillon gemacht. Die Kulturen sind am nächsten Tage steril. Die Blutuntersuchung ergibt: Haemoglobin 80 %, Erythrozyten 4 800 000, Leukozyten 6 800.

Am Abend wird eine erneute Lumbalpunktion vorgenommen, und da Bakterien bisher noch nicht festgestellt werden konnten, auf alle Fälle 20 ccm Meningokokkenserum injiziert. Es werden dieses Mal 25 ccm abgelassen. Der Liquor ist trübe, fließt unter vermehrtem Druck ab, Eiweißgehalt ist stark erhöht, es finden sich 1400 Zellen im cmm, im Ausstrich zahlreiche polynucleäre Zellen und Diplokokken,

die sich im Grampräparat als Pneumokokken erweisen. Kultur auf Serumaggar. Patient klagt über starke Kopfschmerzen, Temperatur 37°, Puls 56. Das Fußende des Bettes wird erhöht gestellt, Patient bekommt ein Antipyreticum.

30. XII. Patient fühlt sich sehr elend und schlecht, klagt über heftige Kopfschmerzen und Schmerzen in den Gliedern. Der Befund ist der gleiche wie am vorhergehenden Tage, nur sind heute die Patellarreflexe sehr schwach beiderseits auslösbar.

Es wird eine erneute Lumbalpunktion vorgenommen, der Liquor fließt nur tropfenweise ohne Druckerhöhung ab, es werden 25 ccm abgelassen und darauf 200 ccm einer 2 $^0/_{00}$ Optochinlösung intraspinal injiziert, der Liquor ist gelblich, trübe. Es finden sich im cmm 2000 Zellen, im Ausstrich Leukozyten, phagozytierte und freie Pneumokokken. Nach erfolgter Injektion wird das Fußende des Bettes wieder erhöht gestellt, Patient bekommt, da die Kopfschmerzen sich bis ins Unerträgliche steigern, im Laufe des Tages drei Kopfschmerzenpulver. Die Agarkultur des Lumbalpunktates vom vorigen Tage ergibt eine Pneumokokkenreinkultur.

31. XII. Der Befund ist unverändert, die Kopfschmerzen halten nach wie vor an, Patient ist bei Bewußtsein aber teilnahmslos, Allgemeinbefinden schlecht. Temperatur 37°, Puls 52. Erneute Lumbalpunktion, der Liquor fließt unter etwas erhöhtem Druck ab, ist trübe und enthält etwas Blut, es werden 16 ccm abgelassen. Es finden sich 3400 Zellen im ccm, im Ausstrich Leukozyten, Lymphozyten und wenige meist phagozytierte Pneumokokken. Injektion von 12 ccm einer 2 $^0/_{00}$ Optochinlösung.

Da die Symptome nach wie vor nur auf die unteren Extremitäten beschränkt bleiben, und die Gehirnbasis daher für nicht mitergriffen angesehen werden kann, so wird von einer ferneren Hochstellung des Fußendes nach den Injektionen Abstand genommen, da Patient dann über sehr vermehrte Kopfschmerzen klagt.

Da die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, daß es sich bei dieser Meningitis um eine Lokalisation einer allgemeinen Pneumokokkensepsis handeln könnte, so werden 3 ccm Blut steril aus der Armvene entnommen und einer Maus subkutan injiziert.

Abends erneute Lumbalpunktion. Der Liquor ist trübe, fließt ohne vermehrten Druck ab, doch werden diesmal, da Blut mit dem Liquor vermischt ist, Zellen nicht gezählt. Im Ausstrich polynukleäre Zellen, Lymphozyten, sehr viel Endothelien, wenige, nur intrazelluläre Pneumokokken.

1. I. 17. Die Untersuchung des Patienten ergibt heute eine deutliche Besserung. Der Leib ist weicher und wird fast gar nicht mehr eingezogen, die Bauchdeckenreflexe sind wieder positiv, ebenso die Patellarreflexe, von denen der rechte etwas gesteigert ist. Achillessehnenreflexe ebenso vorhanden, Babinski negativ, Kernig und Lasègue dagegen noch stark positiv. Das Allgemeinbefinden ist ebenfalls etwas gebessert, die Kopfschmerzen sind nicht mehr ganz so heftig wie am vorhergehenden Tage, das Bewußtsein ist klar, doch hält die Teilnahmlosigkeit nach wie vor bis auf kurze Unterbrechungen an.

Die am Morgen vorgenommene Lumbalpunktion ergibt noch etwas gesteigerten Druck. Es fließen ca. 12 ccm mit Blut vermischten Liquors ab, weshalb von einer Zellzählung Abstand genommen werden muß. Im Ausstrich finden sich Leukozyten, Lymphozyten und Endothelien. Pneumokokken mit Sicherheit nicht mehr nachzuweisen. Injektion von 8 ccm einer 2 $^{0}/_{00}$ Optochinlösung.

Von dem Lumbalpunktat werden 2 ccm einer Maus subkutan injiziert, die mit dem Blut gespritzte Maus ist an den Folgen einer Peritonitis gestorben, doch werden im Herzblut keine Pneumokokken gefunden.

Abends erneute Lumbalpunktion, der Druck ist nur noch sehr wenig erhöht, der Liquor ist fast klar, im ccm sind nunmehr nur noch 200 Zellen, im Ausstrich können Pneumokokken nicht mehr nachgewiesen werden.

2. I .17. Da die Kopfschmerzen fast ganz nachgelassen haben, wird von den ferneren Gaben von Antipyreticis abgesehen, um eine diagnostisch verwertbare Fiebermessung zu erzielen. Die Temperatur ist normal, Puls gegen 60, Patient fühlt sich erheblich wohler, klagt nicht mehr über Kopfschmerzen, dagegen über Schmerzen in den Beinen und im Becken. Die Reflexe sind alle vorhanden, allerdings sind die Patellarreflexe herabgesetzt, Kernig und Lasègue noch vor-

handen, doch können die Beine um etwa 30—40° über die Horizontale erhoben werden. Eine geringe Nackensteifigkeit, besonders beim Vorwärtsbeugen des Kopfes, kann noch nachgewiesen werden. Es wird von einer Punktion Abstand genommen.

3. I. 17. Seit der Nacht hat Patient erneute heftige Schmerzen im Becken und bekommt Morphium. Die Schmerzen im Becken und in den Beinen halten an. Patient klagt weiter über Kopfschmerzen und ein Druckgefühl im Kopf mit etwas Uebelkeit verbunden. Temperatur 36⁷, Puls 60—72 Schläge. Die mit dem Liquor gespritzte Maus zeigt keinerlei Krankheitserscheinungen.

4. I. 17. Das subjektive Befinden des Patienten ist unverändert. Er klagt über Kopfschmerzen und Druckgefühl im Kopf, über Uebelkeit und Schmerzen im Becken und in den Beinen. Die Reflexe sind zwar vorhanden, aber noch herabgesetzt, die Beine können etwa bis auf 60° erhoben werden. Nackensteifigkeit, besonders beim Vorwärtsbeugen des Kopfes, ist noch vorhanden.

5. I. 17. Die Beschwerden des Patienten halten an, es wird daher, obwohl die Temperatur seither dauernd normal ist, eine erneute Lumbalpunktion vorgenommen. Der Druck ist noch etwas erhöht, doch ist der Liquor wasserklar, Zellen oder Bakterien werden im Ausstrich nicht mehr gefunden. Der Patient klagt nach der Punktion noch über leichte Kopfschmerzen, doch ist am folgenden Tage

6. I. 17 der Kopfschmerz ganz geschwunden, Patient fühlt sich völlig wohl, der Kopf kann bis tief auf die Brust gebeug werden, Patient kann im Bett mit fast ausgestreckten Beinen sitzen, die Beine bis etwa 70° über die Horizontale erheben.

Patient ist völlig genesen. Die Temperatur blieb stets völlig normal, der Puls schwankte zwischen 60—80 Schlägen. Die Nackensteifigkeit ist gänzlich behoben, Kernig und Lasègue negativ. Die Reflexe sind vorhanden, aber noch herabgesetzt, Patellarreflexe fehlen zur Zeit der Entlassung, etwa ¼ Jahr nach der Erkrankung, völlig, damals wurde vom Patienten als einziges Ueberbleibsel der Erkrankung eine Schmerzhaftigkeit im Becken beim Bücken und schweren Heben angegeben, ebenso ein öfteres Auftreten von Kopfschmerzen als es früher der Fall gewesen sein soll.

Fall 2. Soldat W., 19 Jahre. Patient stammt aus gesunder Familie, die Eltern leben beide und sind gesund. Nervenkrankheiten sind in der Familie nicht vorgekommen. Patient hat als Kind Diphtherie gehabt, war sonst stets gesund, geschlechtskrank ist er nie gewesen.

Er ist am 29. X. 1915 eingezogen worden und tat ohne Schwierigkeiten Dienst. Bald nach Weihnachten zog er sich eine Erkältung zu und meldete sich Anfang Januar krank. Er ging zu Fuß ins Lazarett Hasenhaide. In den nächsten Tagen verlor er dort das Bewußtsein und kann sich auf seine Einlieferung in die Charité nur soweit besinnen, daß er auf einer Bahre gebracht wurde und hat noch die Erinnerung, daß er einmal in den Rücken gestochen wurde. Bei der Aufnahme am 13. I. 16 spricht Patient, sich selbst überlassen, viel vor sich hin, er gibt das Datum richtig an. Er klagt über Schmerzen in den Ohren, Schmerzen im Rücken und Kopfschmerzen über der Stirn. Er verzieht oft das Gesicht, besonders die rechte Hälfte, in schmerzhafter Weise.

Leichter Strabismus convergens. Parese des rechten Abducens. Sonstige Augenbewegungen frei, kein Nystagmus, die Augenlider sind meist halb geschlossen. Die Pupillen sind etwas unter mittelweit, sie reagieren nicht auf Licht. Convergenzreaktion nicht sicher nachweisbar. Zunge ist belegt, wird normal bewegt. Facialis ohne Befund. Die Supraorbitalpunkte, besonders rechts, sind druckempfindlich. Der Kopf ist nach hinten gebeugt, wird in das Kissen gebohrt. Nackenwirbelsäule ist steif und sehr druckschmerzhaft, ebenso der Hinterkopf. In den Armen keine Paresen, soweit dies überhaupt prüfbar ist, die Muskeln und Nervenstämme an den Armen sind schmerzhaft. Biceps- und Tricepssehnenreflexe sehr schwach. Der Leib ist etwas gespannt, die Bauchdeckenreflexe sind schwach positiv. Lungen: Beiderseits oben und unten laute Geräusche. Herz: Töne rein. Puls: 64 Schläge pro Minute. Lasègue beiderseits sehr stark. Die Patellarreflexe sind beiderseits sehr schwach positiv. Achillessehnenreflexe beiderseits auslösbar. Babinski beiderseits positiv. Die Muskeln an den Beinen sind überall sehr druckempfindlich, auch ist Patient gegen Stiche überall sehr empfindlich. Patient klagt viel über

Schmerzen, ist dabei zeitweise von einer leichten Euphorie.

Die Spinalpunktion ergibt trüben Liquor mit massenhaften Leukozyten, die Untersuchung auf Bakterien (Prof. Morgenroth) ergibt Meningokokken.

14. I. Augenhintergrund: Links leichte Hyperämie. Rechts leichte nasale Unschärfe. Beiderseits breite Venen.

Nach Angabe von Dr. Lewinski hat Patient beiderseits eine Otitis media, doppelseitige Paracentese.

Abends 6½ Spinalpunktion, es werden 10 ccm Liquor abgelassen und dafür 10 ccm ⅓% Optochinlösung injiziert.

15. I. Zustand ziemlich unverändert.

17. I. In der Nacht ist Patient unruhig, er spricht viel vor sich hin, teils vom Dienst, dann ruft er wieder Namen und drängt zeitweise aus dem Bett.

18. I. Die Nackensteifigkeit ist etwas geringer, am Tage ist er etwas orientiert, doch dauernd benommen.

6¾ abends Spinalpunktion, es werden 10 ccm Liquor abgelassen und 10 ccm Optochin 1 : 300 injiziert.

19. I. Der Zustand ist unverändert, Patient ist orientiert, erkennt die Personen seiner Umgebung, redet sie richtig an, doch ist er noch dauernd benommen. Er klagt über Schmerzen in den Gliedern. 16 ccm Liquor abgelassen, 15 ccm ⅓% Optochin injiziert.

21. I. Fundus (Prof. Brückner) unverändert. Der Zustand ist ziemlich unverändert, 10 ccm Liquor abgelassen, 15 ccm Optochin injiziert, der Liquor ist trübe.

24. I. Keine wesentliche Aenderung. In der Nacht ist Patient immer etwas delirant, schläft auf Morphium. Die Nackensteifigkeit nimmt zu, 10 ccm mit Blut untermischten Liquors abgelassen, der Liquor fließt nur tropfenweise ab, Injektion von 8 ccm Optochin.

25. I. Patient ist heute wieder benommen, sehr unruhig, deliriert, spricht vom Dienst, ruft die Kameraden usw.

28. I. Punktion. Es läuft nur tropfenweise etwas mit Blut untermischten trüben Liquors ab, im ganzen ca. 6 ccm, 5 ccm Optochin werden injiziert.

31. I. Der Befund ist ziemlich unverändert, der Patient ist meist

unorientiert und delirant. Punktion an der gleichen Stelle wie vorher es entleeren sich nur wenige Tropfen trüben mit Blut vermischten Liquors.

1. II. Punktion zwischen dem 4. und 5. Lendenwirbel, es entleeren sich 5 ccm klaren hell bernsteingelben Liquors, aus dem sich bald ein sehr feines Eiweißgerinnsel absetzt. Im Zentrifugat geringe Vermehrung der Lymphozyten.

2. II. Patient ist heute psychisch freier.

6. II. Patient ist seit gestern erheblich psychisch freier, ist orientiert, verwechselt noch gelegentlich die Tageszeit, schläft ruhiger, spricht viel im Schlaf.

9. II. Die Besserung hält an. Ist gut orientiert, erkennt die Personen seiner Umgebung. Die Nackensteifigkeit ist viel geringer geworden, der Lasègue ist nicht mehr so ausgesprochen.

14. II. Die Besserung hält an, Patient ist dauernd bei Bewußtsein, ziemlich lebhaft, doch in allen psychischen Leistungen etwas mühsam. Er schläft leidlich und spricht im Schlaf.

18. II. Die Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Augenbewegungen sind frei. Cornealreflex positiv. Zunge ohne Befund. Linker Mundfacialis etwas schwächer als der rechte.

25. II. Fundus (Prof. Brückner). Keine Unschärfe, Venen etwas schmaler als zu Beginn.

13. IV. Patient fühlt sich wohl, hat nur zuweilen noch Kreuzschmerzen und Seitenstiche, er geht ohne Schwierigkeiten. Pupillen sind gleich rund, reagieren auf Licht und Konvergenz. Conjunktivalreflex, Cornealreflex: positiv. Augenbewegungen frei. Im Facialis nur noch sehr geringe Schwäche im linken Mundast. Hypoglossus ohne Befund. Der Kopf ist etwas klopfempfindlich, die Trigeminuspunkte beiderseits etwas druckempfindlich, Kopfbewegungen in normalem Umfange frei, bei maximaler Beugung des Kopfes nach vorn wird über ziehende Schmerzen im Kreuz geklagt. Der Nacken ist nur noch etwas druckempfindlich, die ganze Wirbelsäule etwas klopf- und druckempfindlich, besonders die thorakale Partie. Ein Bücken nach vorn ist nicht in vollem Umfange möglich. An den oberen Extremitäten ist der Tonus normal. Triceps- und Radialisperiostreflex ist positiv.

Kraftleistung überall nicht ganz der Muskulatur und dem Körperbau entsprechend. Keine Ataxie, Sensibilität ohne Befund. Bauchdeckenreflex, Cremasterreflex: positiv. Aufsitzen aus Rückenlage ohne Zuhilfenahme der Arme möglich, jedoch sehr mühsam. Untere Extremitäten: Patellarreflexe beiderseits nur mit Jendrassikschem Kunstgriff erhältlich. Achillesreflexe beiderseits schwach positiv. Babinski beiderseits zweifelhaft. Die Kraftleistungen sind überall mäßig, distal werden sie geringer. Lasègue beiderseits noch etwas vorhanden. Waden nicht mehr druckempfindlich, keine Ataxie. Sensibilität und Bewegungsempfindungen normal, der Gang ist noch etwas vorsichtig.

15. V. Patient fühlt sich sehr wohl, hat erheblich zugenommen, er klagt nur noch gelegentlich über Stiche im Brustkorb, die vom Atmen unabhängig sind und beim Husten stärker werden. Die Untersuchung in der I. medizinischen Klinik (Dr. Zondeck) ergibt ein nervöses Herz, dem röntgenologisch ein Tropfenherz mit lebhafter Aktion entspricht. Kopfbewegungen sind in vollem Umfange möglich ohne irgendwelche Schmerzempfindung. Die obere Nackenpartie ist nur noch etwas druckempfindlich, der Kopf noch etwas klopfempfindlich. Die Supraorbitalbögen sind beiderseits druckempfindlich. Die Pupillen sind kreisrund, Licht- und Konvergenzreaktion positiv, die Augenbewegungen sind frei, kein Nystagmus.

25. V. Geringes Zurückbleiben im linken Mundfacialis bei kräftigem Augenschluß, die Zunge wird gerade herausgestreckt und ist frei beweglich. Sensibilität im Gesicht ist intakt. Bauchdeckenreflex, Cremasterreflex: sind positiv, rechts gleich links. Bücken gut möglich, ohne Schmerzen dabei. Die mittlere Brustwirbelsäule ist etwas druckempfindlich. Die Sensibilität des Thorax ist für Berührung und Stiche ganz intakt. Obere Extremitäten: Reflexe sind rechts gleich links. Die Kraftleistung ist gut, keine Ataxie, die Sensibilität ist intakt. Patient gibt eine geringe Druckempfindlichkeit der Nervenstämme in der linken Achselhöhle an. Untere Extremitäten: Patellarreflexe links und rechts nur mit Jendrassikschem Kunstgriff und auch dann nicht immer zu erhalten. Achillesreflex positiv rechts gleich links. Babinski ist links negativ, rechts angedeutet positiv. Beiderseits geringer Lasègue, Ischiadicus und Waden beiderseits nicht druckempfindlich. Die Kraft-

leistung ist überall gut, der Gang normal. Patient wird ebenfalls entlassen, ohne noch schwerwiegende Störungen seiner Erkrankung anzuzeigen.

Es handelt sich in diesen beiden Fällen um eine schwere Form der eitrigen Meningitis, von denen besonders der zweite bedrohliche Symptome bot, die eine Prognose nicht als günstig darstellen konnten. Der Fall der Pneumokokkenmeningitis zeigt noch insofern eine Besonderheit, als er so frühzeitig wie wohl nur selten zur Behandlung kam, doch lautet die allgemeine Prognose der Pneumokokkenmeningitis so infaust, daß an einem Aufkommen des Patienten bei Beginn der Erkrankung gezweifelt wurde.

So vertritt Ebstein die Ansicht, daß die Prognose der Pneumokokkenmeningitis für äußerst ungünstig zu stellen ist, Schultze hält den Ausgang der Pneumokokkenmeningitis gewöhnlich für tötlich, wenn auch Heilung nicht ausgeschlossen ist. Derselben Ansicht ist Eichhorst, da die meisten Kranken zugrunde gehen, ebenso Strümpell, Osler, Mehring, Mohr und Staehelin, die die Prognose als absolut letal hinstellen. Dabei ist noch besonders hervorzuheben, daß es sich hier nur um die Erkrankungen Erwachsener handelt, da auch die epidemische Meningitis bei Kindern eine schlechtere Prognose bietet. Die Prognose der Pneumokokkenmeningitis ist jedenfalls für ungünstiger zu stellen, da sie fast stets letal ausgeht, als die der epidemischen Genickstarre, wo Heilung doch in mindestens 20—40% zu erzielen ist (Penzoldt und Stinzing, Eichhorst u. a.).

Doch muß hierbei noch darauf hingewiesen werden, daß die Pneumokokkenmeningitis bei diesen Autoren wohl deshalb diese schlechte Prognose bietet, weil sie gewöhnlich Teilerscheinung einer anderen Pneumokokkenerkrankung ist.

Nach A. Hirsch betrug die Mortalität der an Meningokokkenmeningitis Erkrankten 70—80%, nach Osler schwankt

die Mortalität zwischen 20—75%. Diese Prognose hat erst nach Einführung des Meningokokkenserums eine entscheidende Wendung erfahren, indem die bis dahin als tötlich angesehene Erkrankung in ca. 60—80% zur Heilung gebracht werden konnte. Jochmann gibt an, daß die Prognose sich seither unbedingt verbessert habe, sodaß nur noch 20% an der Erkrankung zugrunde gehen, ebenso rechnet Mehring 60—70% Heilung, Strümpell rechnet 30—40% Mortalität, doch sei sie zeitweise, wie in der letzten sehr bösartigen Epidemie in Oberschlesien auf 60—70% gestiegen. Im Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von Nothnagel wird die Mortalität auf 30—40% angegeben, bei der letzten großen amerikanischen Epidemie seien ungefähr 45% zur Heilung gekommen. Friedemann berichtet im Anschluß an seine Versuche mit Optochin, daß er, um völlig objektiv zu sein, während mehrerer Monate nur mit Serum behandelt habe und daß von den 16 so behandelten Patienten 8, also 50% zum Exitus gekommen seien.

Es wäre also ein großer Fortschritt, falls wir in dem Optochin ein Heilmittel für die epidemische und Pneumokokkenmeningitis erblicken könnten, um so mehr, als die Behandlung der Pneumokokkenmeningitis bisher eine rein symptomatische war. Die Versuche, die Pneumokokkenmeningitis durch Darreichungen von großen Mengen von Urotropin günstig zu beeinflussen, sind fehlgeschlagen, auch haben Wolff und Lehmann in einem Fall große Mengen von Pneumokokkenserum intralumbal injiziert, und die Therapie noch durch Darreichungen von Optochin per os unterstützt. Der 14 jährige Knabe kam trotz der energischsten Behandlung zum Exitus, auch erwiesen die häufig wiederholten Lumbalpunktionen bis zuletzt eine Pleocytose und Pneumokokkenanhäufung, sodaß eine bakterientötende, desinfizierende Wirkung des Pneumokokkenserums nicht angenommen werden kann.

Unsere genauen Beobachtungen nach jeder erfolgten

Lumbalpunktion ergaben folgendes:

1. Lumbalpunktion, 29. XII. 16 morgens. Im Ausstrich sieht man fast nur polynucleäre Zellen. Die Zellen sind zum Teil zerfallen, sodaß die einzelnen Kernstriche in sich abgerundet und die Brücken zum Teil gar nicht mehr sichtbar sind. Ebenso fehlen bei vielen Zellen die Grenzen, auch ist die neutrophile Körnelung nicht mehr sichtbar. Daneben finden sich eine geringere Anzahl epitheloider Zellen, bei denen der Kern nur noch schlechte Färbung zeigt und auch das Protoplasma völlig mazeriert ist. Die Zellen sind etwas größer als eine polynucleäre Zelle, die genaue Zählung der Zellen ergibt 85,5% polynucleäre, 14,5% epitheloide Zellen. Irgendwelche Bakterien sind in dem ganzen Ausstricht nicht zu erkennen, die sichtbaren Zellen machen durchweg einen nekrobiotischen Eindruck, lymphozytäre Zellen fehlen völlig.

2. Lumbalpunktion, 29. XII. 16 abends. Ein wesentlich anderes Bild bietet das am selben Abend gewonnene Resultat. Auch hier ist noch weitaus der größere Ueberschuß polynucleäre Zellen. Diese Zellen weisen aber eine in jeder Beziehung normale Färbbarkeit auf und keine Spur des Zerfalls, daneben ist aber schon eine geringe Menge einkerniger Zellen deutlich sichtbar, und zwar finden sich große epitheloide Zellen mit nekrotischem Kern nur noch in ganz geringem Umfange. Statt dessen ist schon eine neue Art einkerniger Zellen aufgetreten. Bei diesen Zellen ist im Gegensatz zu den vorigen die äußere Konjunktur rund oder oval, die Zellvorsprünge haben sich abgerundet, der Zellkern nimmt ungefähr nur die Hälfte der Zelle ein, er zeigt eine leptokromatische Struktur und liegt exzentrisch. Der ziemlich reichliche Protoplasmagehalt zeigt eine deutliche rötliche Körnelung. Auch finden sich bereits in diesem Präparat eine Anzahl von Zellen, welche eine kreisrunde Form und etwa die Größe von Lymphozyten haben. Auch die Kernform und das Verhältnis des Zellkerns zu dem Protoplasma ent-

spricht dem der Lymphozyten. Die Auszählung der einzelnen Zellarten ergibt. Polynucleäre Zellen 79%, epitheloide Zellen 12%, große monozytäre Zellen = große Lymphozyten 7%, kleine monozytäre Zellen = kleine Lymphozyten 2%.

Im ganzen Präparat finden sich ziemlich reichlich lanzettförmige Diplokokken, die sich nach der Gramschen Färbung positiv verhalten. Die Kokken sind immer zu Paaren angeordnet, die maximal zu zwei Doppelgliedern hintereinander liegen. Die Kokken liegen teils frei, teils intrazellulär in den polynuclären, zum geringeren Teil aber auch in den oben beschriebenen einkerngen Zellen.

3. Lumbalpunktion, 30. XII. 16 mittags. Das Sediment des nächsten Präparates gleicht im großen und ganzen dem vorigen, es finden sich: Polynucleäre Zellen 69%, epitheloide Zellen 4%, große einkernige Zellen 14,5%, kleine einkernige Zellen 12,5%. Injektionen von 20 ccm einer 2‰ Optochinlösung.

4. Lumbalpunktion, 31. XII. 16 morgens. Auch in diesem Präparat sieht man zahlreiche polynucleäre, auch monozytäre Zellen, doch überwiegen hier bereits die monozytären Zellen, und innerhalb der monozytären Gruppe haben die den kleinen Lymphozyten ähnlichen Zellen bei weitem die Mehrzahl. Unter den einkernigen Zellen sind in diesem Präparat die ganze Stufenleiter der Uebergänge von den großen Endothelien bis zu den kleinen Lymphozyten zu sehen. Es sind: Polynucleäre Zellen 31%, epitheloide Zellen 6%, monozytäre große Zellen 26%, monozytäre kleine Zellen 39%. Freie Bakterien sieht man nur noch ganz vereinzelt, doch finden sich in dem Präparate mäßig zahlreich polynucleäre Zellen, die mit intrazellulären Pneumokokken geradezu geladen sind. Injektion von 12 ccm einer 2‰ Optochinlösung.

5. Lumbalpunktion, 31. XII. 16 abends. In diesem Präparat findet sich im wesentlichen nichts Neues: Polynucleäre Zellen 29%, epitheloide Zellen 4%, große einkernige Zellen 26%, kleine einkernige Zellen 40%. Pneumo-

kokken sind nur noch vereinzelt und nur noch intrazellulär zu sehen.

6. Lumbalpunktion, 1. I. 17 morgens. In diesem Präparat ist die Zahl der monozytären Zellen stark überwiegend: Polynucleär Zellen 9%, epitheloide Zellen 3%, große einkernige Zellen 36%, kleine einkernige Zellen 52%. Nur in vereinzelten polynucleären Leukozyten sieht man ganz vereinzelt Körnchen, die sich als Pneumokokken nicht mehr identifizieren lassen, aber den Eindruck erwecken, als ob es sich um die Ueberreste der durch den Ausstrich unterbrochenen Phagocytose handelt. Injektion von 8 ccm einer $2^0/_{00}$ Optochinlösung.

7. Lumbalpunktionen, 1. I. 17 abends. Das Präparat bietet dasselbe Bild wie das vorige, nur sind Bakterien oder deren Residuen überhaupt nicht mehr zu sehen.

8. Lumbalpunktion, 5. I. 17 morgens. Im Ausstrich sind Zellen überhaupt nicht mehr zu sehen.

Faßt man diese Resultate und die aus der Krankengeschichte zu folgernden Schlüsse zusammen, so ergibt sich daraus einmal, daß die immerhin heftige Infektion, worauf der Eiter- und Bakteriengehalt des Liquors weisen, nicht voll zur Entwicklung gekommen ist. Dafür spricht einmal die nur geringe Temperatursteigerung, da wir bei eitriger Meningitis gewöhnlich mit Temperatur über 38^0 zu rechnen haben, ferner aber die auf den unteren Teil des Rückenmarks beschränkte Lokalisation. Es sind dies beides wohl Erfolge, die der frühzeitigen und energischen Bekämpfung der Infektion zuzuschreiben sind, da die Entzündung auf diese Weise nicht genügend Zeit hatte, sich auszubreiten und fortzuschreiten.

Als Beweis, daß diese günstige Beeinflussung wohl der Wirkung des Optochins und nicht den wiederholt ausgeführten Lumbalpunktionen allein zuzuschreiben ist, kann wohl folgendes dienen.

Bei der ersten Punktion betrug die Anzahl der Zellen 520 im ccm und stieg am selben Abend resp. am folgenden Morgen auf 1400 bezw. auf 2000.

Nach der 4. Punktion war die Zahl der Zellen auf 3400 im ccm gestiegen, sodaß von einer Beeinflussung der Zellen-Zahl durch die bloße Lumbalpunktion nicht gut die Rede sein kann; die Entzündung war noch im Fortschreiten begriffen, d. h. es wurden vom Körper gegen die noch wirksamen Bakterien Leukozyten zur Bekämpfung und Reaktion in den Spinalkanal geworfen.

Nach der 7. Punktion war die Zahl der Zellen auf 200 im ccm gesunken, doch ist hierbei hervorzuheben, daß Patient bis dahin 40 ccm einer $2\%_{00}$ Optochinlösung injiziert bekommen hatte. Es scheint demnach, als ob die Entzündung hier zum Stillstand gekommen ist, um so mehr, als auch Temperatursteigerungen nunmehr nicht beobachtet werden. Bemerkenswerter aber noch erscheint das Verhalten der Pneumokokken. In den Präparaten der 2. und 3. Lumbalpunktion sind zahlreiche Pneumokokken mühelos aufzufinden. Im Anschluß an die 3. Lumbalpunktion erfolgt die erstmalige Injektion von Optochin. Darauf ergibt das Präparat der 4. Lumbalpunktion, daß die Zahl der Zellen zwar noch vermehrt, die Pneumokokken aber seltener werden und fast nur noch intrazellulär aufzufinden sind. Freie Pneumokokken sind nur noch ganz vereinzelt da. Ebenso zeigen die Präparate der folgenden Punktionen, nachdem wiederum Optochingaben intraspinal injiziert waren, ein spärliches Auftreten von Pneumokokken.

Nach der 5. Punktion sind zwar noch deutliche Pneumokokken vorhanden, doch liegen sie sämtlich intrazellulär. Nach der 6. Punktion sind Pneumokokken nicht mehr sicher nachweisbar, auch ergibt das Ueberimpfen des Punktats aus eine Maus, daß die Lumbalflüssigkeit steril ist.

Wir haben es also hier mit einer spezifisch bakterientötenden desinfizierenden Wirkung des Optochins zu tun.

Diese Erfolge legten nun den Gedanken nahe, ob es nicht möglich sei, auch andere, dem Optochin verwandte chemotherapeutische Mittel zur Bekämpfung der durch Streptokokken und Staphylokokken hervorgerufenen Meningitis anzuwenden. Grundlegend für diese Erwägungen waren die von Morgenroth und Tugendreich im Anschluß an die in vitro unternommenen Versuche der Wirkungsweise des Optochins auf Pneumokokken. Die beiden genannten Autoren untersuchten darauf in vitro die Wirkung der anderen Chemialkaloide auf Meningokokken, Streptokokken und Staphylokkoken und kamen dabei zu folgenden Resultaten: Ueber die Wirkung des Optochins auf Meningokokken ist bereits weiter oben hingewiesen worden, doch zeigte sich, daß nicht dem Optochin das Maximum der bakterientötenden Wirkungen gegenüber den Meningokokken zukommt, sondern einer Reihe von Chinaalkaloiden, die statt zwei fünf bis acht Kohlenstoffatome enthalten.

Ebenso ergaben die weiteren Versuche, daß den höheren Gliedern der homologen Reihe der Chinaalkaloide eine ungleich stärkere bakterieide Wirkung auf Streptokokken und Staphylokokken zukommt, und daß sie bei einer Bindung mit acht Kohlenstoffatomen das Maximum ihrer Wirkungskraft erreichen.

Im engen Zusammenhang mit diesen Reagensglasversuchen steht hier wieder der Tierversuch, der den Beweis erbringt, daß auch bei den übrigen Derivaten der Chinaalkaloide eine Hemmung in der Wirkungsweise durch Serumeiweiß nicht stattfindet.

Ferner hat Tugendreich die Zulässigkeit der lokalen Anwendung dieses Isoamylhydrocupreins, jetzt Eucupin genannt, beim Menschen mit seinen Versuchen an Krebsgeschwüren erwiesen, auch haben Schneider und Pfeiffer durch lokale Anwendung des Eucupins auf Schleimhäute den Beweis erbracht, daß diese durch das Mittel nicht geschädigt werden, sodaß eine intralumbale Injektion dieses

Mittels als gerechtfertigt erscheint, zumal es sich bei Streptokokkenmeningitis immer um unbedingt letale Fälle handelt.

Wir haben nun in einem Fall an der II. medizinischen Klinik den Versuche einer solchen Therapie unternommen, doch ist die Patientin trotzdem zum Exitus gekommen. Ich möchte deshalb nur kurz auf das Wichtigste eingehen. Besonders hervorzuheben ist noch, daß die Patientin erst zu uns in Behandlung kam, als die Meningitis mindestens schon 8—10 Tage bestand, und die Patientin bereits commatös war.

Frau Z., 32 Jahre alt. Patientin stammt aus gesunder Familie, ist hereditär nicht belastet, früher bis auf Kinderkrankheiten gesund gewesen.

Patientin ist dann Mitte Februar 1917 wegen eines Panaritiums in chirurgischer Behandlung gewesen, erkrankte während der Nachbehandlung am 10. März nach ihrer Angabe infolge einer Erkältung an Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Schmerzhaftigkeit des ganzen Körpers.

Die Temperatur betrug morgens bis über 40° und hatte abendliche Remissionen bis 38°, doch wird ausdrücklich hervorgehoben, daß ein Zusammenhang der jetzigen Krankheit und der Fingerverletzung nicht bestanden haben soll. Der Zustand verschlimmerte sich zusehends, Patientin wurde taub, bekam Doppelbilder, hatte deutlichen Nystagmus, doch keine nachweisbare Muskellähmung der Extremitäten.

Am 20. III. war Patientin absolut benommen, sehr unruhig, der Zustand sonst wie am Abend vorher. Es wurde eine Lumbalpunktion gemacht und die Patientin mit der Diagnose Pneumokokkenmeningitis zu uns verlegt, worauf Patientin am selben Abend nach erfolgter Punktion noch 20 ccm einer 2 $^{0}/_{00}$ Optochinlösung erhielt. Es wurden 20 000 Zellen im cmm gezählt. Bakterien wurden nicht gefunden.

Am 21. III. war das Befinden der Patientin etwas besser, die Nackensteifigkeit hatte an Intensität abgenommen, ebenso die Kopfschmerzen. Nach abermals erfolgter Lumbalpunktion Injektion von 20 ccm einer 2 $^{0}/_{00}$ Optochinlösung, doch werden jetzt im Präparat Streptokokken nachgewiesen. Abends erneute Lumbalpunktion, Liquor ist sehr trübe, gelb, im cmm 2600 Zellen, sehr zahlreiche

Streptokokken. Darauf Injektion von 20 ccm einer 2 $^0/_{00}$ Lösung von Eucupin bihydrochloric.

22. III. Patientin ist benommen, morgens eine Punktion, 4000 Zellen im cmm im Ausstrich reichlich Streptokokken. Injektion von 1 $^0/_{00}$ Eucupin. Am Abend erneute Punktion, 7200 Zellen, im Ausstrich wenig Streptokokken, Befund sonst wie vorher, Injektion von 20 ccm Eucupin.

23. III. Das Befinden der Patientin hat sich verschlechtert, sie ist vollkommen apatisch. Lumbalpunktion, Injektion von 6 ccm einer 2 $^0/_{00}$ Eucupinlösung.

24. III. Morgens ist Patientin klarer, neue Punktion, 12000 Zellen im cmm, im Ausstrich erheblich weniger Streptokokken. Injektion von 5 ccm Eucupin. Abends ist Patientin wieder vollständig benommen, Lumbalpunktion, einige ccm blutiger Flüssigkeit.

25. III. Patientin ist zeitweise bei Bewußtsein, Lumbalpunktion, Injektion von Eucupin.

26. III. Patientin befindet sich am Morgen wohler, ist bei klarer Besinnung. Zellenzahl 12 000, Liquor trübe, Streptokokken erheblich vermindert, 20 ccm Eucupin.

Am 27. III. nachts Exitus.

Da Patientin bereits in delirantem Zustand zur Aufnahme kam und die Erkrankung nachweislich schon 10 Tage bestanden hatte, so war die Prognose von vornherein letal anzustellen.

Doch bleibt bei unserer Behandlung hervorzuheben, daß die Temperatur, die vor der Aufnahme Steigerungen bis über 40° erfahren hatte, bereits nach wenigen Tagen, d. h. am 21. III., sich zwischen 39 und 38° hält, mit Ausnahme einer einzigen Zacke. Die Zahl der Zellen der Lumbalflüssigkeit, die nach der ersten Punktion erheblich gesunken war, ist im Laufe der Behandlung doch wieder auf 12 000 gestiegen, doch läßt sich das auch als vermehrte Reaktion des Körpers gegenüber den Bakterien deuten, und diese

günstige Beeinflussung wäre vielleicht dem Eucupin zuzuschreiben.

Bemerkenswert ist immerhin die auch hier wieder auftretende deutliche Abnahme der Streptokokken im Ausstrich, die vor Beginn der Behandlung sehr zahlreich vorhanden, nach mehrmaligen intraspinalen Eucupininjektionen seltener werden.

Wenn auch bei diesem Fall eine Heilung nicht mehr erzielt werden konnte, so berechtigen uns dieses Resultate doch, in diesem Verhalten eine günstige Wirkung des Eucupins auf Streptokokkenmeningitis zu sehen, jedenfalls geht auch aus dieser Art der Behandlung hervor, daß Eucupin bei intralumbalen Injektionen in Lösungen von 1—2‰ ohne schädigende Nebenwirkung vertragen werden kann.

Die bis jetzt erzielten Erfolge bei Behandlungen der eitrigen Meningitis durch Optochin oder dessen Derivate reichen in keiner Weise aus, um endgültige Schlüsse auf die günstige Einwirkung der Chinaalkaloide auf die eitrige Meningitis zu ziehen. Doch erscheint hier der Lösung des alten Problems der inneren Desinfektion, d. h. der Entwicklungshemmung und Zerstörung der Krankheitserreger in den Säften und Geweben des Körpers eine Aufgabe gestellt, die sich als lösbar erwiesen hat.

Durch geeignete Einführung spezifisch baktericid wirkender, chemisch definierter Substanzen in den Kreislauf gelingt es, pathogene Bakterien, für deren Vermehrung im Blut und Gewebe alle Bedingungen gegeben sind, abzutöten oder in ihrer Entwickelung zu hemmen und hiermit die fortschreitende Infektion zum Stillstand und zur Heilung zu bringen.

Man mag zur Frage der Pneumoniebehandlung mit Optochin mit Rücksicht auf die in der Literatur niedergelegten Optikusschädigungen stehen wie man will. Bei der Pneumokokkenmeningitis ist die Prognose ohne spezifische Therapie so außerordentlich ernst, daß hier selbst ein nicht unbedenk-

liches Präparat indiziert wäre. Aber in den hier zur Wirkung erforderlichen Dosen 0,04 pro die ist noch nie eine Optikusschädigung beobachtet worden.

Unter diesen Umständen glauben wir die intralumbale Behandlung der Pneumokokkenmeningitis mit Optochin, die in unserem Falle eine einwandfreie Umkehr der Krankheit bewirkt hat, unbedingt als ungefährlich und heilend empfehlen zu müssen. Und dies um so mehr, als die günstige Wirkung bei Meningitis epidemica es uns erlaubt, auch ohne genauere bakteriologische Differenzierung, sobald wir nur schnell die Kokken nachgewiesen haben, gleich dem Ablassen des Liquors die therapeutische Injektion folgen zu lassen.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Kraus und Herrn Geheimrat Bonhoeffer für die freundliche Zuweisung und Ueberlassung der Fälle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur

Morgenroth und Levy: B. k. W. 1911, Nr. 34, S. 1560; Nr. 44, S. 1979.

Neufeld und Schiemann: Zentr. f. Bakt. I. Abt. Referate. Bd. 57, Beiheft 1913, S. 183.

Morgenroth und Kaufmann: Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experim. Therapie. Bd. 15, Heft 6, 1912, S. 610.

Lippmann: Zur Analyse der Wirkungsweise antibakterieller Sera und chemotherapeutischer Mittel. Studien an aleucocytarin. Tieren Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 24.

Wright, A. E.: The Lancet. 14. und 21. Dezember 1912, S. 1633 u. 1702.

Ginsberg und Kaufmann: Klin. M. f. Augenheilk. 1913, Juni.

Nachmann: Centr. f. Bakt. Bd. 77, I. Abt., 1916.

Wolff und Lehmann: D. m. W. 1913, Nr. 51. Jahrbuch f. Kinderheilkunde. Bd. 80, Heft II, 1914, S. 188.

Loewe und Meyer: B. k. W. 1915, Nr. 39.

Meyer: D. m. W. 1916, Nr. 45.

Friedemann: B. k. W. 1916, Nr. 16.

Landsberger: M. m. W. 1916, Nr. 45.

Leschke: D. m. W. 1915, Nr. 46.

Deycke: M. m. W. 1916, Nr. 14.

Bittorf: M. m. W. 1916, Nr. 26.

Morgenroth: B. k. W. 1914, Nr. 47 u. 48.

Rosenow: Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung (Sonderdruck).

v. Dziembowski: D. m. W. 1915, Nr. 53.

Morgenroth: Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. Sonderdruck aus dem Januarheft 1917 (Biologie).

Lebenslauf

Ich, Irmgard Edith Valentin, bin am 14. Januar 1892 zu Berlin als Tochter des Direktors bei der Königlichen Bibliothek, Dr. Georg Valentin, geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Ich habe nach privater Vorbereitung im Herbst 1912 am Schiller-Real-Gymnasium zu Charlottenburg die Reifeprüfung bestanden und studierte dann in Berlin und Heidelberg. Im Februar 1915 habe ich in Berlin das Physikum bestanden, im August 1917 ebenda das Staatsexamen. Ich war vom 15. März 1915 bis 15. Juni 1916 als Unterarztstellvertreter in der II. medizinischen Klinik der Charité tätig, vom 16. Juni 1916 bis zum 1. März 1917 als Famula am pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit, und vom 1. März bis jetzt auf der chirurgischen Station desselben Krankenhauses.